

**Aus dem Institut für Pharmakologie und experimentelle Therapie
der Universität Breslau**

**Direktor: Professor Dr. O. Riesser
und der Knappschaftszahnklinik Hindenburg O/S.
Leiter: Dr. M. Schreiter.**

Zur Wertbestimmung der Analgetika und ihrer Kombinationen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung
der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Breslau

vorgelegt von

Helmut Reichelt

Zahnarzt

Breslau 1932

Druck von Anton Schreiber Breslau

Gedruckt mit Genehmigung
der medizinischen Fakultät der Universität Breslau.

I. Berichterstatter: Professor Dr. Hesse

II. = Professor Dr. Riesser.



In den letzten Jahren hat man am Menschen wie am Tier verschiedene Methoden ausgearbeitet, um die schmerzlindernde Wirkung der Analgetika zahlenmäßig zu erfassen. Den ersten Tierversuch dieser Art hat Haffner¹⁾ durchgeführt. Er legte den Mäusen an die Schwanzwurzel Klemmen und fand dabei regelmäßig eine bestimmte unverkennbare Schmerzreaktion. Die Tiere wurden unruhig, begannen zu schreien und machten heftige Anstrengungen, die Klammer zu entfernen. Wurden die Klemmen abgenommen, so hörten Unruhe, Schreien und Abwehrbewegungen sofort auf. Solche Reizproben ließen sich an den Mäusen wiederholt in kurzen Zwischenräumen mit dem gleichen Erfolg anstellen. Geringe ungiftige Morphinmengen unterdrücken den geschilderten Reaktionskomplex vollständig. Wirksam waren ferner Atophanyl, Phenacetin, Phenokoll und Pyramidon. Im Gegensatz dazu konnte mit Narzein, Kardiazol, Coramin, Aconitin sowie mit Hypnotika und Sedativa der Schmerzreflex nicht aufgehoben werden. Silver²⁾ verwandte für seine Versuche Kaninchen. Normalerweise reagieren Kaninchen sehr wenig auf schmerzhaft Reize. Gibt man aber den Tieren Pernocton, so beobachtet man, daß eine allgemeine Erregbarkeitssteigerung eintritt. Schon geringfügige Schmerzreize, wie Kneifen des Ohres oder Schwanzes, rufen dann — selbst in tiefem Schlaf — sehr kräftige Abwehrbewegungen hervor. Morphin beseitigt diese Reflexüberempfindlichkeit. Codein, Eucodal, Coffein, Kardiazol u. a. haben eine ähnliche Wirkung, doch sind größere Dosen notwendig. Thebain und Papaverin sind unwirksam. Kondo³⁾ legte die Pulpen der Zähne eines Kaninchens frei und reizte sie elektrisch. Dabei war bei einer bestimmten Reizstärke eine Zuckung der Kaumusculatur zu bemerken. Diese deutete Kondo als Zeichen eines vom Tier am Zahn empfundenen Schmerzes. Die Muskelzuckung hörte auf nach Eingabe von Antipyrin, während Salicylsäure keinerlei Wirkung zeigte.

Wie am Tier, so sind auch am Menschen Verfahren zur Auswertung der Analgetika bekannt. Macht, Hermann und Lewy⁴⁾ untersuchten die Wirkung des Narkophins auf den Menschen, und zwar prüften sie die Schmerzempfindung an der Haut bei faradischen Reizen. Möhrke⁵⁾ fand eine Herabsetzung der Schmerzempfindung der Haut durch Narkotin, Morphin und Narkophin, und zwar beträgt die Wirkungsverstärkung des Morphins durch Narkotin nach seinen Versuchen etwa 400—700%. Das Amnesin — eine Kombination von Narkotin, Morphin und Chinin — erwies sich in diesen Versuchen dem Narkophin gegenüber als gleichwertig. Schröder⁶⁾ und Heinroth⁷⁾ untersuchten die Sensibilitätsschwankungen gesunder Zähne unter dem Einfluß innerlich verabreichter Analgetika. Sie fanden, daß die Schmerzempfindung der Zahnpulpa nach faradischer Reizung in hohem Maße vermindert wird durch Morphin (0,01 per os), weniger durch Phenacetin (0,5 per os). Unwirksam waren Eucodal (0,01 per os und Dicodid (0,01 per os).

Alle diese Versuche, am Tier wie am Menschen, wurden nur an normalen Körperstellen durchgeführt. Da aber Schmerzzustände beim Menschen auf verschiedene Ursachen, z. B. Entzündung, Ischämie, Spasmus, zurückgeführt werden können, sind verschiedene Teste zur Beurteilung der schmerzlindernden Mittel notwendig.

Es haben daher Hesse und Mitarbeiter⁸⁾ biologische Wertbestimmungen der Analgetika an gesunden und kranken Körperstellen durchgeführt. Dabei wird einmal an der Maus die Schmerzempfindung einer gesunden Körperstelle geprüft (Schwanzende und Analschleimhaut) und dann am Meerschweinchen die Sensibilität eines entzündlichen Infiltrates, das durch Injektion von Crotonöl unter die Rückenhaut entstanden ist. Anlegen von Klemmen oder Zusammenpressen der erwähnten Körperstellen lösen Abwehrbewegungen der Tiere aus, die während der Wirkung eines Analgetikums ausbleiben. Diese Reaktionen darf man wohl als Ausdruck eines vom Tier empfundenen Schmerzes deuten. Mit beiden Methoden lassen sich die klinisch bewährten Analgetika nahezu in ihrer Gesamtheit erfassen.

Gegen das Verfahren von Hesse hat Starkenstein⁹⁾ theoretische Bedenken geltend gemacht. Er meint,

daß die Abwehrbewegungen der Mäuse und Meerschweinchen nur Reflexbewegungen, nicht aber Zeichen eines subjektiv empfundenen Schmerzes darstellen. Deshalb sei eine Uebertragung der Versuche auf den Menschen nicht möglich. Im Gegensatz dazu nimmt Starkenstein für seine tierexperimentellen Entgiftungsversuche mit der Pyramidon-Veronal-Kombination (Veramon) die Uebertragungsmöglichkeit in Anspruch.

Die Brauchbarkeit eines Tiertestes wird letzten Endes durch die Beobachtung am Menschen entschieden. Wenn man bedenkt, daß von 22 Analgetika und 13 Kombinationspräparaten, die von Hesse am Tier untersucht wurden, und über deren Wirksamkeit am Menschen kein Zweifel ist, bis auf das Colchicin, Aconitin und den p-Aethoxyphenylguanylthicharnstoff sich alle mit unseren Testen erfassen ließen, so hat die praktische Erfahrung uns recht gegeben; mag man sich nun darüber einigen oder nicht, ob die Tiere bei den gesetzten Reizen einen subjektiven Schmerz empfinden. Im übrigen ist jede dieser Annahmen weder zu wideregen noch zu beweisen.

Zur Kritik Starkensteins sei noch folgendes bemerkt: Er behauptet, daß in den Versuchen von Hesse das Pyramidon als Analgetikum unwirksam ist. Das ist nicht richtig, denn es wurde gefunden, daß das Pyramidon zwar im Meerschweinchentest unwirksam, im Mäusetest aber wirksam ist, allerdings in der eben toxischen Dosis (0,3 mg/g oral), bei der von 6 Tieren eines stirbt. Nach brieflicher Mitteilung an Hesse hat E. Blank (Köln) in sehr ausgedehnten Versuchen die Ergebnisse an Mäusen durchweg bestätigen können. Blank gibt ebenso wie wir als Dosis toxica für Pyramidon 0,3 mg/g oral an. Da er aber die Klemme nur an das Schwanzende anlegt, die Analschleimhaut nicht mitfaßt und so einen wesentlich schwächeren Reiz anwendet, fand er das Pyramidon besser analgetisch als Hesse: Dosis efficax 0,1 mg/g oral. Am Meerschweinchentest ist, wie erwähnt, Pyramidon unwirksam. Hier wirken von den untersuchten Pyrazolonen das Antipyrin und Melubrin analgetisch, während Pyramidon und Novalgin versagen.

Was die Starkensteinsche Kritik der Morphinversuche von Hesse anlangt, so sei nochmals hervorgehoben, daß das

Alkaloid im Tierversuch und zwar im Mäuse- wie Meer-schweinchentest in einer Menge, die weit unter der Dosis toxica liegt, die Schmerzen lindert, und daß es von Hesse als das stärkste Analgetikum bezeichnet wurde. Die Einwände Starkensteins sind also als unzutreffend abzulehnen, ganz abgesehen davon, daß es nur am Tier möglich ist, die schmerzdzämpfende Wirkung neuer Körperklassen systematisch zu prüfen.

Im Folgenden haben wir versucht, die Wirksamkeit einiger Analgetika am Menschen näher festzulegen und aus dem Vergleich der Ergebnisse am Menschen mit denen am Tier die Brauchbarkeit der Teste zu beweisen.

Als Test dienen gesunde und kranke Zähne, die mit faradischen Strömen bis zum Auftreten einer Schmerzempfindung gereizt wurden. Dabei legt man die Reizelektroden (Zahnprüfer der Ritter-Universalausrüstung von De Trey, G. m. b. H., Berlin W. 8) direkt auf die labiale oder buccale Seite der Zähne auf und zwar so, daß sie immer nur mit gesundem Zahnschmelz in Berührung stehen. Durch einen Regulierwiderstand können verschiedene Stromspannungen eingestellt werden. Es entspricht

Regulatorstufe 1 einer Spannung am Zahnprüftransformator von 11 Volt

"	2	"	"	"	"	"	19	"
"	3	"	"	"	"	"	26	"
"	4	"	"	"	"	"	33	"
"	5	"	"	"	"	"	40	"
"	6	"	"	"	"	"	48	"

Im allgemeinen geben die Patienten, wenn gesunde oder kranke Zähne gereizt werden, bei Regulatorstufe 1 oder 2 eine deutliche Schmerzempfindung an. Bei kariösen Zähnen war die Pulpa erkrankt, hyperämisch, aber durch eine Füllung des kariösen Zahnes noch zu retten. Die Abnahme der Empfindlichkeit eines Zahnes bei Erhöhung der Spannung um eine Stufe ist als eine schwache analgetische Wirkung zu bezeichnen. Sind zwei Stufen über den Ausgangswert erforderlich, um einen Schmerz auszulösen, so ist die Analgesie von mittlerer Stärke. Bei noch höheren Werten ist eine starke Schmerzlinderung vorhanden.

Die Analgetika gaben wir oral, vom Dicodid 0,005 bis 0,01 g, vom Kombinationspräparat C 0,25—0,5 g, vom Phenacetin, der Salicylsäure und den Kombinationspräparaten A, B und D 0,5—1,0 g.

Die im Handel befindlichen Kombinationspräparate hatten folgende Zusammensetzung:

Kombinationspräparat A = 0,25 Acetylsalicylsäure, 0,25 g Phenacetin und 0,01 g Codeinphosphat.

Kombinationspräparat B = Phenacetin, Pyrazolon phenyldimethylicum, Dimethylaminophenyldimethylpyrazolon aa 0,15 g, Coffein 0,05 g.

Kombinationspräparat C = Acidum acetylosalicylicum, Acidum phenylchinolinicum, Dimethylaminophenyldimethylpyrazolon aa 0,05 g, Phenacetin 0,075 g Coffein 0,025 g.

Kombinationspräparat D = Additionsverbindung mit Trichloräthylalkohol und Urethan.

Soweit die Mittel wirken, tritt 15—30 Minuten nach der Aufnahme des Präparates die Schmerzdämpfung ein und hält durchweg etwa 30—45 Minuten lang an. Beispiele über den Verlauf eines solchen Versuches sind in Tabelle I und II angegeben.

In Tabelle III sind die Ergebnisse an 140 gesunden Zähnen wiedergegeben. Die Versuchspersonen hatten an den übrigen Zähnen keine krankhaften Prozesse mit Spontanschmerzen. Liegen nämlich pulpitische Zähne an irgend einer Stelle des Gebisses vor, die spontane Schmerzen verursachen, so ist die Sensibilität der gesunden Zähne auf faradische Reize hin offenbar wegen der Irradiation so stark erhöht, daß sich die Herabsetzung der Schmerzempfindung durch die verwendeten Analgetikamengen der Meßbarkeit mit unserer Methode entzieht.

Tabelle I.

Analgesieprüfung an Zähnen mit gesunder Pulpa.

Beispiel: Kombinationspräparat D.

0,5 g

Z A G						Z A G						Z A G						Z A G					
2 23 w						2 40 m						1 26 m						1 38 m					
						Regulatorstufen																	
Vor Einnahme d. Tablette Nach 1 Viertelst. " 2 " " 3 " " 4 " " 5 "						1						1						1					
						2						1						1					
						5						1						1					
						6						1						1					
						3						1						1					
						2						1						1					
2						2						1						1					
1						3						1						2					
						Regulatorstufen																	
Vor Einnahme d. Tablette Nach 1 Viertelst. " 2 " " 3 " " 4 " " 5 "						1						1						2					
						1						2						3					
						2						2						3					
						1						1						2					
						1						1						2					
						1						1						2					
2						1						1						1					
						Regulatorstufen																	
Vor Einnahme d. Tablette Nach 1 Viertelst. " 2 " " 3 " " 4 " " 5 "						1						1						1					
						3						2						3					
						4						3						3					
						2						1						2					
						2						1						2					
						1						1						1					
2						1						1						1					
						Regulatorstufen																	
Vor Einnahme d. Tablette Nach 1 Viertelst. " 2 " " 3 " " 4 " " 5 "						1						1						1					
						2						3						2					
						1						2						3					
						1						1						2					
						1						1						1					
						1						1						1					

*) Zeichenerklärung: Z A G bedeutet Zahn, Alter, Geschlecht, z. B. 2 = rechter, oberer, seitlicher Schneidezahn.

Regulatorstufen des Zahnprüfers der Ritter-Universal-ausrüstung von De Trey (siehe S. 6), auf welche eine Schmerzempfindung des Patienten angegeben wurde.

w = weiblich m = männlich.

**Analgesieprüfung an Zähnen mit irritierter Pulpa
und an Kontrollzähnen mit gesunder Pulpa.**

0,5

*) Zeichenerklärung: Siehe Tabelle I.

**) Jede Zahlenreihe, die mit + bezeichnet ist, gibt die Analgesieprüfung am gesunden Kontrollzahn desselben Patienten an.

Tabelle III.
Analgesieprüfung an Zähnen mit gesunder Pulpa.

Präparat	Dosis oral in g	Zahl der Ver- suche	Davon zeigen Analgesie				Analgesieprüfung am Tier ¹⁾	
			keine	schwa- che	mitt- lere	starke	an einer normalen Körperstelle (Mäusetest)	an einer entzündeten Körperstelle (Meerschwein- chentest)
Dicodid	0,005	10	10	—	—	—	+	++
	0,01	10	5	5	—	—		
Phena- cetin	0,5	10	5	5	—	—	+	Ø
	1,0	10	—	10	—	—		
Acetyl- salicyl- säure	0,5	10	10	—	—	—	Ø	(+)
	1,0	10	10	—	—	—		
Kombina- tions- präparat A	0,5	10	1	9	—	—	(+)	++
	1,0	10	2	5	3	—		
Kombina- tions- präparat B	0,5	10	1	8	1	—	Ø	+
	1,0	10	2	6	2	—		
Kombina- tions- präparat C	0,25	10	—	6	4	—	+	+
	0,5	10	—	8	2	—		
Kombina- tions- präparat D	0,5	10	2	5	—	3	Ø	+
	1,0	10	—	4	5	1		

1) Zeichenerklärung: Ø unwirksam, (+) wirksam in eben toxischer, Dosis,
+ wirksam in atoxischer Dosis,
++ wirksam in weit atoxischer Dosis.
Siehe auch Hesse Schweiz. Med. Woch. 1932 S. 324.

Acetylsalicylsäure ist ebenso wie eine geringe Dicodeidmenge wirkungslos, während die doppelte Alkaloiddosis in einem Teil der Fälle die Sensibilität herabsetzte. Etwas besser wirkte das Phenacetin. Die Kombinationspräparate rufen durchschnittlich eine gute Analgesie hervor, besonders das Kombinationspräparat D, bei dem wir in einzelnen Fällen die Spannung bis auf 48 Volt erhöhen mußten (Regulatorstufe 6), um eine Schmerzreaktion auszulösen. (Siehe Tabelle I.)

Nicht alle Menschen reagieren auf die gleiche Dosis eines Präparates in derselben Stärke. So trat z. B. nach 1,0 g Präparat D in zehn Fällen 4-mal eine schwache, 5-mal eine mittlere und 1-mal eine starke Analgesie auf. (Tabelle II). Bei den biologischen Wertbestimmungen am Tier hat Hesse⁸⁾ ähnliche Beobachtungen gemacht. Schwankungen in der Resorption und Unterschiede in der individuellen Empfindlichkeit mögen hierbei eine maßgebende Rolle spielen.

In einer zweiten Versuchsanordnung nahmen wir als Testobjekte kariöse Zähne, die keine spontanen Schmerzen hervorriefen, die aber auf themmische und chemische Reize empfindlich waren, und ferner zum Vergleich je einen gesunden Zahn. (Tabelle IV.)

Tabelle IV.
Analgesieprüfung an Zähnen mit irritierter Pulpa
und an Kontrollzähnen mit gesunder Pulpa.

Präparat	Dosis oral in g	Zahl der Versuche		Davon zeigen Analgesie							
				keine				Pulpa			
				schwache		mittlere		starke			
		ge- reizt	ge- sund	ge- reizt	ge- sund	ge- reizt	ge- sund	ge- reizt	ge- sund	ge- reizt	ge- sund
Phenacetin	0,5	5	5	3	3	2	2	—	—	—	—
	1,0	5	5	3	3	2	2	—	—	—	—
Acetylsalicyl- säure	0,5	5	5	5	5	—	—	—	—	—	—
	1,0	5	5	5	5	—	—	—	—	—	—
Kombinations- präparat A	0,5	5	5	2	2	3	3	—	—	—	—
	1,0	5	5	2	2	3	3	—	—	—	—
Kombinations- präparat B	0,5	5	5	3	3	2	2	—	—	—	—
	1,0	5	5	3	3	1	1	1	1	—	—
Kombinations- präparat D	0,5	5	5	3	3	2	2	—	—	—	—
	1,0	5	5	1	1	3	3	—	—	1	1

Von den geprüften Analgetika war die Acetylsalicylsäure wirkungslos. Phenacetin, Kombinationspräparat A, B und D setzten an den kranken Zähnen die Sensibilität in derselben Weise herab wie an den entsprechenden gesunden Zähnen. Wiederum war D am stärksten analgetisch wirksam (Tabelle IV).

Ein Vergleich der Versuche am Menschen mit Hesses⁸⁾ früheren Erfahrungen am Tier darf nur unter Vorbehalt durchgeführt werden. Den Tieren hat Hesse die Substanzen bis zur toxischen Dosis gegeben. Am Menschen ist dies nicht möglich. Da wir aber den Versuchspersonen solche Analgetikamengen gegeben haben, die den klinischen Bedürfnissen vollauf genügen, scheint uns der Vergleich in gewissem Umfange berechtigt.

Den Versuchen an gesunden Zähnen stellen wir die biologische Wertbestimmung an Mäusen gegenüber (Reizung einer gesunden Körperstelle) und finden, daß die Acetylsalicylsäure sowohl am Zahn- wie am Mäusetest unwirksam ist, während Dicodid, Phenacetin, Kombinationspräparat A und C wirken. Ein Unterschied besteht bei den Präparaten D und B. Beide versagten im Mäuseversuch. Die Sensibilität gesunder Zähne aber setzen sie herab.

Vergleicht man nun andererseits die Ergebnisse an kranken Zähnen mit dem Meerschweinchentest (Reizung einer entzündeten Körperstelle), so sind wiederum Differenzen festzustellen. Phenacetin wirkt am Tier nicht, wohl aber am Menschen, während Acetylsalicylsäure am Meerschweinchen wirkt, aber nicht am kranken Zahn. An beiden Testen tritt Analgesie auf nach den Präparaten D, B und A.

Daraus ergibt sich, daß, wie Hesse schon früher betont hat, ein Tiertest allein nicht ausreicht, um die schmerzlindernde Wirkung eines Präparates mit Sicherheit zu erfassen. Dies gilt auch für den Zahntest am Menschen. Denn 1,0 g Acetylsalicylsäure war am gesunden wie am kranken Zahn wirkungslos, während sonst diese Menge zur Beseitigung anderer Schmerzzustände (Kopfschmerzen, rheumatische Affektionen), die sicher nicht schwächer sind als die nach der faradischen Reizung des Zahnes, vollkommen ausreicht. Unsere Tierteste in ihrer bisherigen Form geben eine allgemeine Auskunft über die Eignung einer Substanz als Analgetikum; sie sagen nichts aus über den Grad dieser Eignung und die Dosierung beim Menschen.

Zusammenfassung.

1.) Die schmerzlindernde Wirkung einiger Analgetika wurde am gesunden und kranken Zahn des Menschen quantitativ verfolgt. Dabei zeigte sich, daß gewisse Kombinationspräparate des Handels wirksamer waren als Phenacetin, Dicodid und Acetylsalicylsäure.

2.) Der Vergleich der Versuche am Menschen mit der biologischen Wertbestimmung am Mäuse- und Meer-schweinchentest ergibt, daß zur allgemeinen Feststellung der Eignung einer Substanz als Analgetikum beide Tierteste herangezogen werden müssen.

An dieser Stelle möchte ich nicht versäumen, Herrn Professor Dr. Hesse für die Zuweisung des Themas sowie für seine freundliche Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit meinen aufrichtigen Dank auszusprechen. Ferner danke ich Herrn Dr. M. Schreiter, Hindenburg O/S. (Leiter der Zahnkliniken der Oberschlesischen Knappschaft) für seine stete Hilfsbereitschaft bei der Durchführung der Versuche.

.....

Literaturangaben

- 1) Haffner, D. M. W. 1929 No. 18.
 - 2) Silver, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 158 S. 219, 1930.
 - 3) Kondo, Fol. pharmacol. japon. Vol. XI, Fasc. 1, 1930.
 - 4) Macht, Hermann und Levy, Journ. Pharmacol. a. exp. Therap. Vol. VIII, 1916.
 - 5) Möhrke, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 90 S.180, 1921.
 - 6) Schröder, Dtsch. Zahnheilk. in Vorträgen H. 2, 1907.
 - 7) Heinroth, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 116 S. 245, 1926.
 - 8) Hesse, Med. Klinik 1930 Heft 46.
Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 158 S. 233, 1930.
Ebenda, Bd. 158 S. 247, 1930.
Schweiz. Med. Wochenschr. S. 324, 1932.
 - 9) Starkenstein, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 165 S. 325, 1932.
-

Lebenslauf

Ich wurde am 3. Januar 1905 als Sohn des Volksschullehrers Oskar Reichelt in Jacobsdorf, Kreis Kreuzburg O/S, geboren. Nach dem Besuch der Volksschule meines Geburtsortes und der Gymnasien Kreuzburg O/S und Strehlen bezog ich im Sommersemester 1926 die Universität Breslau als Student der Theologie. Da mich dieses Studium nicht befriedigte, wandte ich mich im Wintersemester 1926/27 dem Studium der Zahnheilkunde zu. Mit Ausnahme des Sommersemesters 1927, während dessen ich in Wien studierte, verbrachte ich meine gesamte Studienzeit in Breslau. 1928 legte ich in Breslau die zahnärztliche Vorprüfung und am 23. Mai 1930 die Staatsprüfung ab. Seit August 1930 bin ich an der Knappschaftszahnklinik in Hindenburg O/S als Assistent tätig.

Ich besitze die preußische Staatsangehörigkeit.

Helmut Reichelt.

